

临床药师参与1例脑动脉瘤术后并发肺部感染患者的治疗实践

詹世鹏*, 胡晓蕾, 何菊英[†](第三军医大学第一附属医院药学部, 重庆 400038)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)18-1726-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.18.33

摘要 目的:探讨临床药师在重症感染病例救治中的作用。方法:临床药师参与1例脑动脉瘤术后并发肺部感染病例的会诊工作,临床医师完全采纳临床药师的建议,将抗感染的方案调整为:美罗培南1 g、ivgtt、q8h,左氧氟沙星0.6 g、ivgtt、qd,万古霉素1 g、ivgtt、q12h,氟康唑200 mg、ivgtt、qd(首日400 mg、ivgtt、qd)。结果:经2次会诊后,患者体温正常,双肺听诊未闻及湿啰音,血常规白细胞 $5.02 \times 10^9 L^{-1}$,中心粒细胞百分比55.3%,痰培养示无致病细菌、真菌生长,复查胸部CT示双肺纹理清晰,感染得到有效控制。结论:临床药师以抗菌药物为切入点,协助医师制订药物治疗方案,有利于提高临床治疗水平,促进合理用药。

关键词 临床药师;感染;会诊;合理用药

Practice of Clinical Pharmacists Participating in the Treatment for Lung Infection in a Patient after Intracranial Aneurysm Surgery

ZHAN Shi-peng, HU Xiao-lei, HE Ju-ying (Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the role of clinical pharmacists in the treatment of severe infection. **METHODS:** Clinical pharmacists took part in the consultations of a lung infection patient after intracranial aneurysm surgery. The suggestions of clinical pharmacists were adopted by clinical physicians. Anti-infective scheme was adjusted as meropenem (1 g, ivgtt, q8h), levofloxacin (0.6 g, ivgtt, qd), vancomycin (1 g, ivgtt, q12h), fluconazol (400 mg on first day, following dose of 200 mg, ivgtt, qd). **RESULTS:** After 2 times of consultation, lab index of patients were as follows: body temperature returned to normal; moist rale was not heard to auscultation; white blood cell was $5.02 \times 10^9 L^{-1}$, and neutrophile granulocyte accounted for 55.3%; no malignant bacteria and fungus were observed in sputum culture; chest CT showed that clear double lung marking and infection had been controlled. **CONCLUSIONS:** Taking antibiotics as the breakthrough point, the participation of clinical pharmacists in clinical drug therapy can improve therapeutic level and promote rational drug use in hospitals.

KEYWORDS Clinical pharmacists; Infection; Consultations; Rational drug use

士将给予稀释药液、减慢输注速度、针头斜面向下刺入血管、针尖悬空使药液直接稀释至血液,减轻药液直接接触血管壁带来的疼痛感。③补充钾离子,首选口服补钾,如果口服补钾效果不理想,就考虑增加静脉补钾,尽快地维持钾离子平衡。

3.3.2 补充钾的速度。参照氯化钾注射液说明书,非低钾引起严重快速室性异位心律失常者,补钾速度不超过0.75 g/h。有文献指出一般补钾速度以小于 $20 \sim 40 \text{ mmol}/(\text{L} \cdot \text{h})$ (1.5~3 g氯化钾)为宜^[6]。鉴于一般静脉补钾会造成疼痛感,笔者更加倾向于说明书用法,在日常用药监护中,保证1.5 g氯化钾配伍500 ml溶媒,滴注时间不少于2 h。低钾引起严重快速室性异位心律失常,可快速补钾,一般不超过20 mmol/h。静脉滴注氯化钾液大于40 mmol/h时,应进行持续心电图监护和每小时测定血钾,避免严重高血钾和心脏骤停^[6]。

基于“维持水电平衡”原则,作为临床药师应熟知成人每日需钾3~4 g(75~100 mmol),相当于氯化钾5.7~7.6 g,以这个理论值为切入点,可以更好地维持患者钾离子的平衡。同时从细节出发,注重汇总含有钾离子的药物,控制补钾速

度,保证患者补钾安全、有效,充分发挥临床药师的作用。总之,临床药师可以从原发病用药、并发症用药以及维持水电解质平衡三方面进行药学监护。

参考文献

- [1] 饶明利.中国脑血管病防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2007:6-9.
- [2] 中华医学会肠外肠内营养学分会神经疾病营养支持学组.神经系统疾病肠内营养支持操作规范[J].中华神经科杂志,2011,44(11):787.
- [3] 冯新为.病理生理学[M].北京:人民卫生出版社,1995:247-251.
- [4] 刘玲爱.生理学[M].北京:人民卫生出版社,2004:334-356.
- [5] 叶任高.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2006:366-367.
- [6] 彭惠,齐晓涟.1例神经内科低血钾患者的案例分析[J].药学服务与研究,2013,13(1):72.
- [7] 敬文丹.浅谈静脉输注氯化钾致疼痛的护理对策[J].医学信息,2011,24(1):251.
- [8] 刘玉村,王东信.现代重症监护诊断与治疗[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:33-35.

(收稿日期:2013-07-24 修回日期:2013-10-11)

* 药师。研究方向:临床药学。电话:023-68754763。E-mail: zhanzhan_e@163.com

[†] 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:023-68765992。E-mail: hejuying95@126.com

临床药师面向临床,直接参与临床用药,对于提高药物治疗水平、减少药品不良反应、促进合理用药具有重要作用。本文介绍临床药师参与神经外科1例脑动脉瘤术后并发肺部感染病例的会诊工作,为患者制订合理的抗感染治疗方案,协助医师治疗,促进了患者康复,保证了患者用药的安全、有效。

1 病例资料

患者,男性,43岁,体质量70 kg。因“突发头痛、呕吐20 h”于2012年12月6日入神经外科重症监护病房(ICU)。患者自述血压升高1年余。入院查体:体温36.7℃,脉搏68次/min,呼吸15次/min,血压154/93 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。神志清楚,格拉斯哥昏迷评分(GCS)15分,能正确回答问题,能按吩咐动作,精神差。脑膜刺激征(+).辅助检查:头颅CT示“蛛网膜下腔出血,脑室内积血”,颅脑CT提示“前交通动脉瘤”。12月10日行脑血管造影术示“前交通动脉瘤”,术后意识恢复差,急查颅脑CT提示动脉瘤再次破裂出血,遂急诊行“前交通动脉瘤显微夹闭术+去骨瓣减压术+脑室外引流术”。手术顺利,术前术后使用头孢硫脒预防感染,术后给予促醒、预防癫痫、神经保护、脱水、预防血管痉挛等对症治疗。

术后患者意识明显好转,留置气管插管,自主呼吸平稳,脑室外引流管保持通畅,颅脑CT检查提示未见颅内继发性出血,12月12日拔除脑室外引流管,行腰池持续引流。但患者持续高热,体温波动在38~40℃,痰液较多、较黏稠、色黄,听诊可闻及散在湿啰音。12月13日胸部CT提示双肺炎,换用哌拉西林/他唑巴坦+左氧氟沙星抗感染治疗。12月14日最高体温39.6℃,血常规示白细胞(WBC)15.08×10⁹ L⁻¹,中性粒细胞百分比(N%)83.4%,脑脊液常规:潘氏试验(+),细胞数21.27×10⁶ L⁻¹,白细胞数1.2×10⁶ L⁻¹,多核细胞88%,脑脊液生化:氯化物(Cl)118 mmol/L,葡萄糖(Glu)0.9 mmol/L,蛋白2.0 mmol/L。遂改用亚胺培南/西司他丁+万古霉素抗感染治疗,但患者仍持续高热,体温波动在38~39.5℃,血象进行性升高。12月18日WBC 26.26×10⁹ L⁻¹,N% 80.3%。期间2次(12月12、14日标本)痰培养均回示铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、白色念珠菌,1次痰培养回示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),血培养阴性。目前抗感染药物(见表1)治疗无效,遂请药剂科临床药师会诊协助治疗。

表1 抗菌药物使用情况

Tab 1 Utilization of antibiotics

时间	抗菌药物	剂量	给药方式	给药频次
12月10-12日	头孢硫脒	2 g	ivgtt	bid
12月13日	哌拉西林/他唑巴坦(4:1)	2.5 g	ivgtt	bid
12月13日	左氧氟沙星	0.2 g	ivgtt	bid
12月14-19日	亚胺培南/西司他丁	0.5 g	ivgtt	tid
12月14-19日	万古霉素	0.5 g	ivgtt	tid

2 临床药师第1次会诊及病情变化

2.1 会诊意见

从临床体征及实验室检查看,其肺部感染明确,中枢神经系统感染不能排除。治疗上建议如下。

(1)该患者痰培养出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),药敏结果显示其对万古霉素敏感,可继续使用。但鉴于患者

抗感染治疗效果欠佳,且患者肾功能正常,建议用足剂量。推荐该药每8~12 h, ivgtt, 15~20 mg/kg,因此万古霉素剂量可调整为1 g, q12h。

(2)患者2次痰培养出铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌(ESBL阳性),药敏结果显示两种细菌对碳青霉烯类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类、第四代头孢菌素均敏感。亚胺培南对铜绿假单胞菌及产ESBL肺炎克雷伯菌均有较好的抗菌活性。患者使用亚胺培南/西司他丁已有5 d,效果欠佳,加大剂量可增加抗菌效果。但患者颅内感染尚不能排除,亚胺培南可导致癫痫等严重中枢神经系统不良反应,特别是有中枢神经系统基础疾病或剂量过大患者。故建议换为美罗培南治疗,剂量1 g, q8h。

(3)由于美罗培南单独治疗铜绿假单胞菌感染容易导致细菌对其耐药,因此治疗铜绿假单胞菌感染时宜与抗铜绿假单胞菌的氨基糖类或喹诺酮类抗菌药物联合应用,药敏结果显示左氧氟沙星对铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌敏感,故建议同时联用左氧氟沙星0.6 g, qd,加强抗革兰阴性(G⁻)杆菌作用。

(4)患者存在近期手术史、入住ICU、长时间卧床、中心静脉置管、留置尿管等真菌感染高危因素,并且患者使用强效广谱抗菌药物治疗近1周,且2次痰培养找见白色念珠菌。因此,建议抗真菌治疗,根据药敏结果可选用氟康唑,首日400 mg 负荷剂量,以后每日200 mg 维持。

(5)建议完善降钙素原、C反应蛋白、G试验及GM试验等相关检查,监测体温、血常规、肝肾、胸部CT等相关指标。反复送痰液、血、脑脊液细菌及真菌培养,根据病情变化及病原学结果调整治疗方案。

(6)加强营养支持,增强机体抵抗力。

2.2 会诊后临床抗感染治疗方案

经过临床药师会诊后,临床医师完全采纳临床药师的建议,并将抗感染的方案调整为:美罗培南1 g, ivgtt, q8h,左氧氟沙星0.6 g, ivgtt, qd, 万古霉素1 g, ivgtt, q12h, 氟康唑200 mg, ivgtt, qd(首日400 mg, ivgtt, qd)。

2.3 会诊后病情变化

经上述方案抗感染治疗及腰池持续引流后,患者脑脊液性状、常规及生化逐渐好转,于12月23日拔除腰池引流管,患者意识逐渐好转,体温及血象逐渐恢复正常,查降钙素原0.4 ng/ml, C反应蛋白3.6 mg/dl,血培养及脑脊液培养未见细菌、真菌生长,12月25日转入普通病房继续治疗。12月26日复查血常规WBC 8.67×10⁹ L⁻¹, N% 70.9%, 3次痰培养(12月22、23、24日标本)回示MRSA、白色念珠菌。治疗上停用美罗培南,继续使用万古霉素+左氧氟沙星+氟康唑抗感染治疗。12月27日查肾功正常,肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT)79 U/L和天冬氨酸氨基转移酶(AST)98 U/L,12月31日再次请临床药师会诊。

3 临床药师第2次会诊及治疗转归

3.1 会诊意见

(1)患者目前情况稳定,体温正常,血象明显好转。近期复查肝功ALT和AST升高,可能与使用抗真菌药氟康唑有关,

建议给予保肝治疗,密切监测肝功,必要时可调整氟康唑剂量或更换棘白菌素类抗真菌药物(如米卡芬净)治疗。

(2)复查血常规、降钙素原、肝肾功、胸部CT等相关检查,积极送痰液细菌、真菌培养+药敏。按目前方案再治疗3~5 d后,根据复查结果考虑降阶梯用药。

3.2 会诊后治疗转归

会诊后第4日复查血常规WBC $4.7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 63.2%, 肝肾功正常,停用万古霉素,继续使用左氧氟沙星和氟康唑抗感染治疗。5 d后患者体温正常,双肺听诊未闻及湿啰音,血常规WBC $5.02 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, N% 55.3%,痰培养示无致病细菌、真菌生长,复查胸部CT示双肺纹理清晰,感染得到有效控制,停用所有抗菌药物。

4 讨论

近年来我国MRSA分离率逐年增加及多重耐药现象日益严重。万古霉素是治疗MRSA的经典药物,但目前已出现敏感株的最低抑菌浓度(MIC)逐渐升高的现象。万古霉素治疗MRSA肺炎的临床失败率在40%以上,治疗效果差多与剂量不足有关^[1],所以需根据药敏结果和血药浓度监测来指导万古霉素的使用。预测万古霉素疗效最好的药动学参数是药-时曲线下面积(AUC)/MIC比值,目标MIC $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ 时,要达到此目标需要的万古霉素谷浓度为15~20 $\mu\text{g/ml}$;如果MIC $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$ 则全部能够达到此目标;如果MIC $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ 则即使使用强化治疗,也达不到目标。在肾功能正常者,要使万古霉素谷浓度达到15~20 $\mu\text{g/ml}$,推荐剂量为15~20 mg/kg, ivgtt, 每8~12 h 1次,单次最大剂量不超过2 g^[2]。因此,本病例患者MRSA感染,药敏结果示对万古霉素敏感(MIC $\leq 2 \mu\text{g/ml}$),且肾功能正常,前期抗感染治疗效果欠佳可能与使用万古霉素剂量不足有关。经调整剂量治疗2周余,MRSA感染得到有效控制。

亚胺培南等碳青霉烯类抗菌药物是治疗严重的产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)细菌感染的首选^[3],但由于亚胺培南可导致癫痫等严重中枢神经系统不良反应,特别是有中枢神经系统基础疾病或剂量过大患者或原有肾功能损害未减量应用者更易发生,故不宜用于中枢神经系统感染。而美罗培南对肠杆菌科细菌(包括肺炎克雷伯菌)抗菌活性较亚胺培南强2~8倍,对铜绿假单胞菌的抗菌活性较亚胺培南强2~4倍,此外其与中枢神经系统 γ -氨基丁酸受体亲和力远较亚胺培南为低,癫痫等中枢神经系统不良反应发生率比后者低,在非脑膜炎患者癫痫发生率仅0.08%^[4]。本例患者颅内感染不除外,使用亚胺培南/西司他丁治疗,引起中枢不良反应的风险较大,换用美罗培南安全性更高。

另外,对于铜绿假单胞菌严重感染时,单用美罗培南容易产生耐药,常与氨基糖类或喹诺酮类等具有抗铜绿假单胞菌活性的药物联合应用^[4]。本例患者同时使用万古霉素,联用氨基糖苷类可增加肾毒性,故建议联用左氧氟沙星。

ICU患者是侵袭性真菌感染的高发人群,病原菌以念珠菌

最为常见。经临床诊断侵袭性念珠菌感染的患者,治疗应结合药敏结果进行用药。白色念珠菌、热带念珠菌、近平滑念珠菌对氟康唑敏感,同时也可选择其他唑类、棘白菌素类抗真菌药^[5]。该患者多次痰培养出白色念珠菌,且有真菌感染高危因素,因此应进行抗真菌治疗。抗真菌药物治疗应充分考虑基础肾功能状态以及药物对肾功能的影响。几乎所有的唑类抗真菌药均有肝脏毒性,且具有剂量依赖性,肝功能不全患者应用唑类药物应密切监测肝功能。转氨酶轻度升高但无明显肝功能不全的临床表现时,可在密切监测肝功能的基础上继续用药;转氨酶升高达正常5倍以上并出现肝功能不全的临床表现时,应考虑停药或换用肝毒性相对较小的米卡芬净^[6],并密切监测肝功能。氟康唑对白色念珠菌的抗菌活性较强,但具有一定的肝毒性,针对该患者治疗过程中出现转氨酶轻度升高,在严密监测患者肝功能的情形下谨慎使用,经过3周的治疗,感染得到有效控制,抗感染治疗成功。

在本病例中,临床药师以抗菌药物为切入点,协助医师制订药物治疗方案,促进了患者康复,同时也获得了临床医师的认可。因此,临床药师通过不断的临床实践,可成为临床治疗团队中的一员,为临床解决实际问题,在临床治疗过程中发挥应有的价值,使患者受益。

参考文献

- [1] Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, *et al.* Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia[J]. *Chest*, 2010, 138(6): 1 356.
- [2] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al.* Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285.
- [3] 产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家委员会.产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家共识[J]. *中华实验和临床感染病杂志*, 2010, 4(2): 207.
- [4] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].1版.北京:人民卫生出版社,2004: 209-215.
- [5] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(5): 503.
- [6] Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, *et al.* Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease, and volunteers with renal dysfunction [J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(10): 1 145.

(收稿日期:2013-06-20 修回日期:2013-08-21)